

特別講演



肺癌診療の現状と将来像

The present status and future of the lung cancer management

池田 徳彦
Norihiko IKEDA

東京医科大学外科学第一講座 主任教授

Professor and Chairman, Department of Surgery, Tokyo Medical University

1) 肺癌の疫学・予防

日本人の肺癌による死亡はここ 40 年で 10 倍に増加している。その第一の原因は喫煙であり、喫煙者は非喫煙者と比較し肺癌になるリスクが 5 倍といわれている。我が国では減少傾向とはいえ、2005 年では成人男性の約 50% 喫煙をし、喫煙率は北米、北欧諸国の 2 倍である。その結果、肺癌は 1998 年に従来癌死因の第一位であった胃癌を追い越し、1998 年には死亡数が 51,000 人、2001 年 55,002 人と増え続け 2015 年には 12 万人を超えると予測されている。禁煙が最大の肺癌予防であるが、喫煙率が低下してから、肺癌による死亡率が低下するには 20 年以上のタイムラグがあると考えられるので、効果はまだ先のこととなる。

2) 肺癌の早期発見

肺癌を制圧するためには予防とともに早期発見が大切である。胸部エックス線と喀痰細胞診が基本的な検査とされ、肺癌検診もこれに準じている。前者は末梢型肺癌、後者は中心型肺癌を発見するのに有効である。特に早期の中心型肺癌はエックス線や CT では診断不可能で、喀痰細胞診によってのみ異常を指摘される。多くの中心型早期肺癌は内視鏡的レーザー治療で

非侵襲的に根治可能である (後述)¹⁾²⁾。

一方、末梢型肺癌を早期に発見する新たな手段として CT による肺癌検診が我が国で 10 年ほど前から試みられており、従来のエックス線を用いた検診と比較して肺癌発見率が 10 倍から 100 倍単位で上昇することが明らかになった。また発見された肺癌の中の早期癌の割合も 30% 程度から 80-90% へと大幅に向上することも指摘されている (表 1)³⁻⁷⁾。これは小型の陰影に対して CT の検出力が優れていること、エックス線では異常が発見困難な「死角」が存在すること、淡い陰影はエックス線で感知しえないことなどによる。CT 検診で発見される肺癌の 70-80% 程度が I 期であり、治療効果も極めて良好である。最近のコーネル大学を中心とした多施設共同研究では、CT 検診で発見された I 期肺癌の術後 10 年生存率は 91% という驚異的な

表 1 低線量 CT を用いた肺癌検診の成績

報告者	年齢	肺癌発見率 (%)	病期 I 割合 (%)
Sobue	40-79	0.87	78
Sone	40-74	0.4	100
Nawa	50-69	0.44	89
Henschke	60-	2.5	83
エックス線検診	40-	0.04	40

2008 年 6 月 7 日第 161 回東京医科大学医学会総会における特別講演

キーワード: 肺癌、早期診断、手術、インターベンション、個別化治療、低侵襲治療

(別冊請求先: 〒 160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学外科学第一講座 池田 徳彦)

数字を報告している⁵⁾。特に、従来の X 線検診では発見の困難であった肺泡構造の破壊が軽微な高分化腺癌 (bronchiolo-alveolar carcinoma; BAC) が多数発見されるようになった。これらは真の早期癌に相当するものと考えられており、CT 検診がきっかけとなり発癌過程の解析、診断法、非侵襲的治療法などの研究へと派生している。しかし、CT 検診が国単位の大きな集団において肺癌死亡を減少させるかは確認されておらず、米国やヨーロッパではエックス線による検診と CT 検診の前向きと比較試験が行われている。CT 検診はエックス線と比較して被曝量が多いことに加え、治療の対象とならない良性の結節も数多く発見されるため、本来なら不要な精密検査の頻度が高くなることが欠点である⁶⁾⁷⁾。

3) 肺癌の手術 (低侵襲治療)

近年行われるようになった胸腔鏡を用いた肺癌手術は切開創を小さくすることが可能となり呼吸筋も温存されるため、術後の QOL の維持には有利である (図 1)。

しかし、従来の標準開胸手術に比較して予後・侵襲性・安全性などの点で同等ないし優れているかという点に関しては、肯定的な研究は多いものの確定的な結論は出ておらず、術中の不測の出血に対する対応に劣るなどの指摘もある。胸腔鏡単独ではなく、小切開と胸腔鏡を併用したスタイルの肺癌手術が時代の趨勢かと思われる⁸⁾。肺癌切除後の 5 年生存率に関しては、日本国内で 1999 年に切除された 13,344 例の調査報告がある⁹⁾。これによれば、臨床病期で見ると、IA 期 77.0%、IB 期 60.1%、IIA 期 53.8%、IIB 期 43.6%、IIIA 期 38.0%、IIIB 期 33.6%、IV 期 27.0% で、病理病期でみる

と、IA 期 83.3%、IB 期 66.4%、IIA 期 60.1%、IIB 期 47.2%、IIIA 期 32.8%、IIIB 期 30.4%、IV 期 23.2% であった。同じ報告における組織型別の予後をみると、腺癌 67.3%、扁平上皮癌 52.5%、大細胞癌 45.5%、小細胞癌 48.1%、腺扁平上皮癌 42.1% の順である。

また、肺癌手術の合併症の発生頻度は 10.7% と報告されている。主な合併症として、肺炎 (3.1%)、肺塞栓 (0.3%)、膿胸 (1.1%)、呼吸不全 (1.1%) などが挙げられている (表 1)。肺癌手術による在院死は 2.0% と報告されている。

アプローチの違いはあれど、肺癌に対する標準外科治療として、肺葉切除以上の術式で、かつ肺門・縦隔リンパ節郭清を行うよう推奨されている。この論拠となるのが Lung Cancer Study Group が行った臨床病期 T1N0 非小細胞癌に対する肺葉切除術と縮小手術の randomized trial である¹⁰⁾。肺葉切除群の 5 年生存率約 63% に対して縮小切除群のそれは約 42% であり、縮小切除の成績は劣る可能性が示された。局所再発率は縮小切除群で肺葉切除群の約 3 倍であった。この研究においては 2 cm 以下の肺癌に限って検討しても同様に肺葉切除の優位性が証明された。しかし、近年 CT 検診などで発見される径 1 cm 程度の細気管支肺泡上皮癌はリンパ節転移がない場合が多く、これに対し縮小手術が適応できるか否かが現在の研究課題となっている。小型肺癌の治療戦略、とりわけ外科切除を考える上で、小型肺癌の特性を知っておく必要がある。文献的にも直径 2 cm 以下の肺癌症例の retrospective な検討では腫瘍径 1-2 cm の症例の 20%、1 cm 以下の症例でも 5% 程度にリンパ節転移が存在するとされる¹¹⁾¹²⁾。すなわち小型肺癌であることは必ずしも早期癌で予後良好であることと同一ではない。従って、た

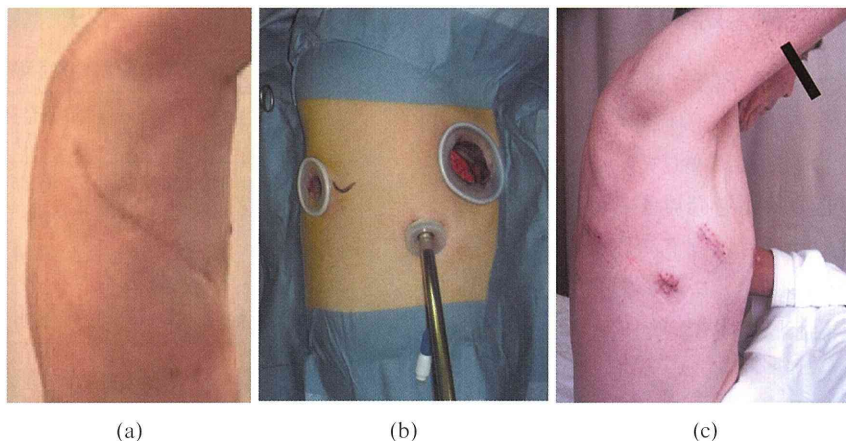


図 1 肺癌手術による切開創の違い

従来は後側方切開が主流であったが (a)、現在は小切開と胸腔鏡を併用で肺癌手術を行っている (b)。術後所見 (c)

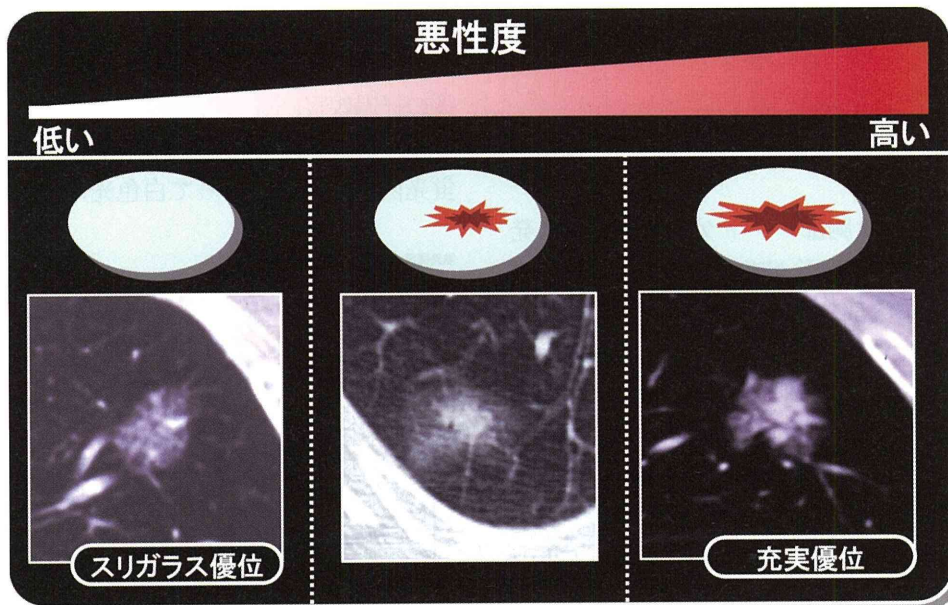


図2 小型肺癌の CT 所見と悪性度
CT におけるスリガラスの大きさと中心部の癆痕 (充実部) の相対比によって、小型腺癌の悪性度を予測しうる。スリガラス優位の症例は悪性度が低く、充実部の比率が高いほど、悪性度が高い。

とえ腫瘍径が小さかろうと、標準術式である縦隔リンパ節郭清を含む肺葉切除を行うのが妥当ということになる。その一方で、近年、本邦を中心に、腫瘍径 2 cm 以下の肺癌に対して術中リンパ節迅速診断をもちいた区域切除を前向きに行い、葉切除と同等な良好な結果が報告されている。I 期肺癌においても適正な症例選択をすれば縮小手術により良好な治療成績が得られる可能性がある¹³⁾¹⁴⁾。それゆえ、小型肺癌のうちでも縮小術式の対象となるような「真の早期癌」を選別することに多くの関心が持たれている。とりわけ野口分類などの病理学的な信頼しうる悪性度評価の指標を術前の胸部高分解能 CT 所見と関連させることは臨床的に大きな意義を有すると考えられている。

野口分類による小型腺癌の病理学的検索では、肺胞構造の破壊が軽微なタイプ (野口 A、B) はリンパ節転移をおこすことなく予後良好であることが知られており、同時に腫瘍の中心部の線維性癆痕の大きさが腫瘍の悪性度と相関することもわかってきた (図 2)¹⁵⁾。腫瘍の高分解能 CT 検査で、スリガラス所見を呈する部分は肺胞構造の破壊が軽微な部分に相当し、充実性所見を呈する部分は線維性癆痕に相当する部分である。すなわち、治療前の CT 所見でスリガラス部分が優位な症例は野口 A、B に相当する可能性が高く、これを治療前に選別しうれば、定型手術のかわりに縮小術式を施行しても根治が期待しうるであろう¹⁵⁻¹⁷⁾。教室の 2 cm 以下の小型腺癌の CT 所見と病

表 2 小型肺腺癌の CT 所見と悪性度評価

	リンパ節転移	5 年生存率
CT 所見 スリガラス優位	0% (0/44)	100%
CT 所見 充実優位	10% (12/115)	83.90%

理所見に関する後ろ向きの解析では、スリガラス所見が腫瘍全体の 50% を超える症例はリンパ節転移の頻度も少なく予後良好であり、50% 未満の症例はリンパ節転移陽性の頻度が有意に高くなる (表 2)¹⁵⁾。しかし後ろ向きの解析結果を根拠に縮小術式の適応を決定するのは安易である。すでにいくつかの施設で、小型の肺胞上皮癌に対する意図的な縮小手術は行われており、予後も良好であることが報告されているが、現在、JCOG で小型肺癌を対象とした定型術式と縮小術式の無作為比較試験が計画されている。

4) 気管支病変の次世代診断法

肺癌取り扱い規約では中心型早期癌の内視鏡基準を

- 1: 気管から亜区域支までに限局する。
 - 2: 病巣の末梢辺縁が、内視鏡的に可視できること。
 - 3: 病巣の長径が 2 cm 以下であること。
 - 4: 組織学的に扁平上皮癌であること。
- とし、その所見を

- 1: 無所見型
- 2: 肥厚型
- 3: 結節型
- 4: ポリープ型

と分類している¹⁸⁾。

中心型の早期肺癌は胸部レントゲンやCTでは発見不可能であり、喀痰細胞診が唯一のスクリーニング法である。罹患者の大部分が長期の喫煙により心肺機能が低下していること、20-30%が多発病巣を有すること、化生病変の異型度が強くなっていき、上皮内癌を経て進行癌へと段階的に発育していくことなどが認識されている¹⁹⁾²⁰⁾。

異型細胞が発見された場合、病巣の局在同定、確定診断は気管支鏡によってのみ可能となる。特に上皮内癌は気管支粘膜にわずかな変化しか呈さないため、熟練した気管支鏡医でも発見困難な病巣が存在する。近年は新しい診断法により、中心型早期肺癌の局在同定、質的診断が向上しており、より緻密な内視鏡的治療へと直結している。

① 蛍光内視鏡

気管支の微細な病変を発見する方法として蛍光診断法が開発された。この原理は生体組織に含まれる各種成分は特定の波長の光を照射すると(光励起)、それぞれその物質に特異的な波長を有する微弱な光(自家蛍光)を発する。特に青色波長の励起光を気管支の正常部に照射すると緑色波長領域の自家蛍光が発生するが、癌病巣ではこの波長領域の自家蛍光の強度は極端に低下している(図3)¹⁾²⁾²¹⁾²²⁾。自家蛍光を高感度カメラで捕捉し image intensifier で増幅することにより、自家蛍光を発する部位(=正常部)自家蛍光が欠損している部位(=病変部)のコントラストが鮮明に

なり微細な病変も発見しうる(図4)。蛍光診断は主として肺癌の治療前精査、喀痰細胞診異常症例、肺癌術後の経過観察、頭頸部領域の悪性腫瘍の治療後などが対象になる。通常気管支鏡検査を行い、ひき続いて蛍光内視鏡検査を行って白色光単独の場合の診断率

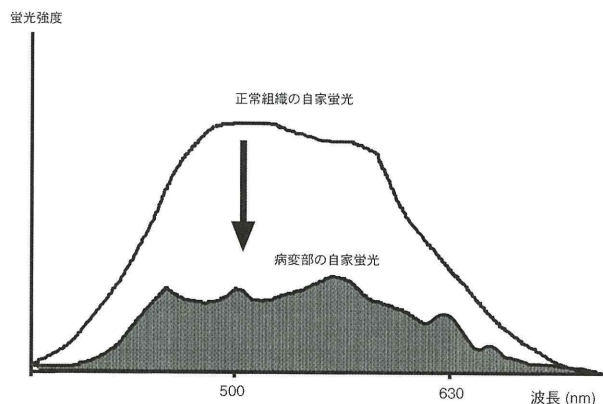


図3 組織の自家蛍光(自家蛍光診断の原理)
青色波長の励起光を気管支の正常部に照射すると緑色波長領域の自家蛍光が発生する。癌病巣ではこの自家蛍光は低下しているため、自家蛍光を発する部位(=正常部)と自家蛍光が欠損している部位(=病変部)のコントラストにより病変を局在同定する。

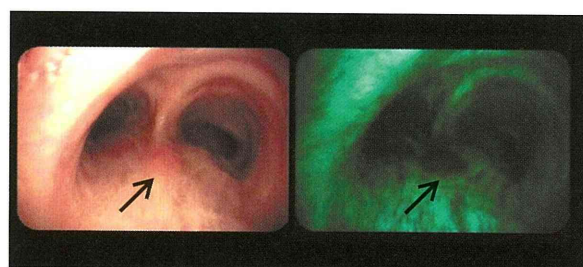


図4 中心型早期癌の自家蛍光内視鏡所見(典型例)
気管分岐部の膜様部に発生した肥厚型早期癌。通常の内視鏡では発見困難であるが(左)、自家蛍光画像では病変に一致して自家蛍光が低下し、cold spotとして認識しうる(右)。

表3 上皮内病変(上皮内癌+異型化生)に対する診断率

報告者	症例数	生検数	上皮内病変数	感度% 白色光	感度% 自家蛍光	感度% 両者併用
Lam	173	700	102	9	56	—
Haussinger	589	1,531	30	58	71	82
Vermlyen	34	172	16	25	—	94
Ernst	293	821	85*	11*	61*	66*
Hirsch	55	391	32*	18*	73*	79*
Ikeda	600	997	359	67	87	—
Chhajet	151	343	63	63	95	—
Chiyo**	32	62	26*	62*	85*	—
Ikeda**	154	166	48	65	90	—

*上皮内病変+浸潤癌

**電子スコープ基盤の自家蛍光システムを使用

と蛍光を追加した場合の診断率を比較している。扁平上皮化生と癌の診断率は白色光単独より白色光+蛍光の方が1.5から6倍程度、優れていたとする報告が多い(表3)¹⁾²⁾²¹⁾²²⁾。早期癌においては白色光では診断困難な微細な変化が蛍光診断を併用することにより鮮明に観察されたり、癌の進展範囲が客観的に評価されるなど、本検査の併用による利点が認められる。また喀痰細胞診異常症例に対する局在診断率も向上することが報告されている²¹⁾。しかし、気管支粘膜が肥厚していたり、血管が増生している部位では蛍光画像では“異常”として認識されることがあり慢性炎症が偽陽性の原因となることもある¹⁾²⁾²²⁾。従来はファイバースコープを基盤としたシステムであったが、最近では電子内視鏡と一体化したシステムも実用化され、さらに鮮明な画像がえられるようになった²⁾²³⁾。

② 気管支超音波診断

気管支腔内超音波断層法 (Endobronchial ultrasound; EBUS) は肺癌の病期診断、特にリンパ節転移の有無の同定とともに、気管気管支病変の深達度診断に優れている。1990年代に入り、気管支鏡の生検チャンネルに挿入可能な細径超音波プローブの実用化により、気管支鏡下に超音波診断が可能となった。以後、ラジアル走査式 EBUS は深達度診断に有用な診断装置として用いられるようになり、現在の細径超音波プローブは周波数 20 MHz が主流で観察深度は 2-3 cm である。特に、中心型肺癌症例における腫瘍の気管支壁内深達度診断は、光線力学的治療 (PDT) や放射線腔内照射あるいは手術などの治療法の選択に重要な検査と考えられる²³⁾。すなわち PDT は癌が気管支軟骨を超えた部分には光が到達しないため、腫瘍の気管支壁深達度の程度が内視鏡治療の適応か否

かの判断基準とされる。そのため本検査が評価の補助手段として研究されている。

③ Optical Coherence Tomography (OCT)

OCT (optical coherence tomography: 光干渉断層法) は光計測分野の先端技術であり、超音波 B モードと同様の原理で音波の代わりに光 (近赤外レーザー光) を使用したものと考えると理解しやすい。OCT の分解能は既存の超音波診断装置より一桁以上精度が高く、容易に空間分解能 10 μm の断層光イメージが得られる。眼科領域の網膜診断装置として既に商品化されている。

OCT の原理は、光源より発せられた近赤外光を 2 分し、一方は対象物に照射し、もう一方はコントロール鏡に反射させる。この 2 つの反射光が干渉した様子をコンピューター処理することにより気管支壁各層の二次元断層画像を超音波 B モードや CT のように構築する²³⁾²⁴⁾。検査は、局所麻酔下に気管支鏡を挿入し OCT 用の細径プローブを鉗子チャンネルより挿入し観察を行う。プローブより得られた情報は OCT 用コンピューターで処理され、気管支壁の断層画像がモニターに描出される。正常気管気管支の OCT 像では、気管支粘膜、粘膜下組織が層構造として確認される。中枢気管支に発生した癌の OCT 像は、粘膜及び粘膜下組織の層構造が消失し、腫瘍の内部構造のみが観察しうる (図 5)²³⁾²⁴⁾。

OCT の更なる進歩により内視鏡像を病理組織像と同等のレベルに高めることが期待され、生検を行わなくとも病変の組織診断が可能 (optical biopsy) となる。

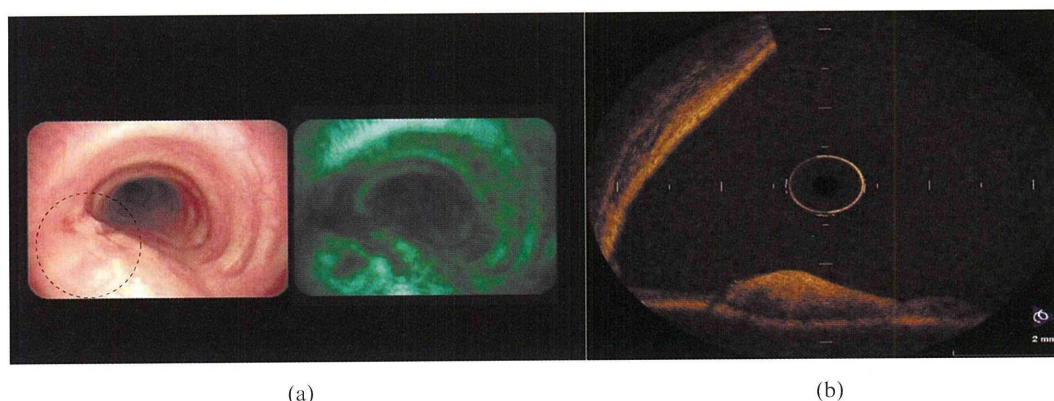


図 5 中心型早期肺癌の OCT 像

左主気管支に発生した早期癌。粘膜の肥厚と一部隆起を伴う (a)。OCT では腫瘍の組織像に準ずる所見が得られる。病変の深さは粘膜に局限しており、気管支軟骨の破壊も見られず PDT の適応と判断した。

5) 中心型早期肺癌に対するインターベンション
(光線力学的治療: PDT)

中心型早期肺癌は重度喫煙者に発生することが多いため、低肺機能や虚血性心疾患を合併している症例が多い。可能な限り早期の段階で発見し、非侵襲的な治療で完治させることが理想である。蛍光診断、超音波検査などを用いて包括的に診断を行うことにより、精密なマネージメントができると考える。すなわち、蛍光診断により、浸潤範囲が気管支粘膜面で1 cm 以下であれば上皮内癌の可能性は90%程度とされる。また、気管支超音波検査やOCTで腫瘍が気管支軟骨内に留まっていれば内視鏡治療の適応となる²³⁾。

本邦における中心型早期肺癌に対する内視鏡治療の代表はPDT (photodynamic therapy) である。PDTは光感受性物質の患者への投与と病巣に対するレーザー照射から成り立っている。光感受性物質はある一定の光に曝露されると光エネルギーを吸収し、励起状態(一重項状態)に転位する。これが基底状態に遷移する際に活性酸素が発生し、細胞を壊死させると考えられている。光感受性物質は腫瘍組織には正常組織の数倍取り込まれるとともに、正常組織からは比較的早期に排泄されるが、腫瘍組織には長時間貯留する。このため最適なタイミングで内視鏡的にレーザーを照射すれば、腫瘍組織のみを選択的に壊死させることができる²⁵⁾²⁶⁾。PDTは“手術などの他の根治的治療が不可能な場合や機能温存が必要な場合で、内視鏡的に病巣全体が確認でき、レーザー照射が可能な早期肺癌”に対して1996年に保険採用された。これに際し、腫瘍親和性物質としてPhotofrin、レーザーはエキシ

マ・ダイ・レーザーを指定された。しかしPhotofrinは皮膚に長く停留するため、副作用として日光過敏症があり、本剤投与後は2-3週間は直射日光を避ける必要があった。またエキシマ・ダイ・レーザーは装置が大型で高価であり普及が妨げられていた。最近これらの点を解決する新しい世代のPDTが認可されるに至った²⁶⁾。Laserphyrinと小型のPDレーザーの組み合わせが2003年に保険採用され、日光過敏症も軽度となった。使用するレーザー光の組織透過が気管支軟骨より浅層に限られるため、上皮内癌と微小浸潤癌が根治治療の対象となる。

内視鏡的早期肺癌全体に対する治療成績はPhotofrinを用いたphase II studyでは完全寛解率84.8%²⁵⁾、Laserphyrinを用いたphase II studyでは84.6%²⁶⁾と報告されている。

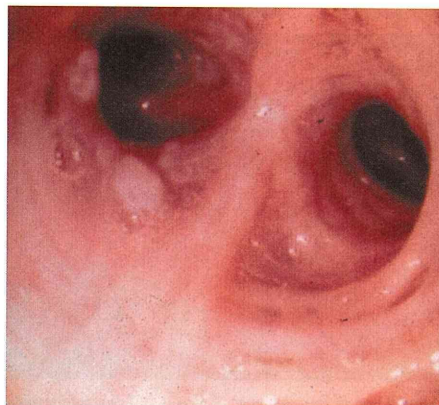
表4に東京医大外科での治療成績を示す²⁷⁾。

PDTの絶対適応を腫瘍の全体が可視範囲内にあり、レーザー照射が可能な1 cm以下の病変と考えている。この大きさの病変の大部分が肥厚型および平坦な部分が多い結節型であり、深達度も粘膜下以内に留まる。病変の高さが増すに従い深達度も増すため、注

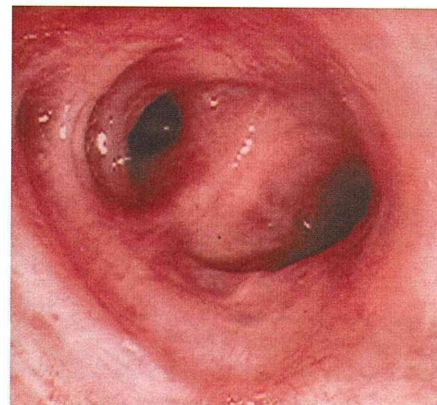
表4 PDTの成績

腫瘍径 (cm)	病巣数	CR (%)	PR
<0.5	56	53 (94.6%)	3
0.5 ≤ <1.0	124	116 (93.5%)	8
1.0 ≤ <2.0	50	40 (80.0%)	10
2.0 ≤	34	15 (44.1%)	19
合計	264	224 (84.8%)	40

(東京医大外科1講座1980年2月から2005年2月)



(a)



(b)

図6 PDTで治癒した中心型早期肺癌症例(典型例)
左上区支に発生した結節型早期癌(a)。PDTで治癒している(b)。

意を要する。

治療の典型例を図6に示す。

6) 肺癌の個別化治療

ヒトゲノムのすべての塩基配列が決定され、近年のマイクロアレイ解析に代表されるゲノミクスや質量分析に基づくプロテオミクスなどの手法により、遺伝子、遺伝子産物、代謝産物の解析により発癌機構や癌の悪性度の把握が可能となってきた。癌のゲノムワイドな遺伝子、タンパク発現情報は患者ごとの癌の特性を解明する手がかりとなる得るため、その臨床応用が個別化治療に直結すると考えられている。

肺癌ではすでに上皮成長因子受容体 (EGFR) に特異的なチロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) が臨床的に使用されている。第二相試験の段階から東洋人、女性、腺癌、非喫煙者に奏功率が高いという観察がされていた。2004年に肺癌の一部の症例にEGFR遺伝子の突然変異があることが発見され²⁸⁾²⁹⁾、このような症例でEGFR-TKIが劇的な効果をもたらすことが明らかになった。この事実はEGFR遺伝子の変異がある症例に選別的に本薬剤を使用するという、すなわち個別化治療の実現が身近なものとなった。

また、非小細胞肺癌術後におけるプラチナベースの補助化学療法の大規模比較試験 (International Ad-

juvant Lung Cancer Trial ; IALT)³⁰⁾に伴走する形で ERCC1 遺伝子の発現と化学療法の効果が検証された。すなわち ERCC1 発現が陰性の症例はプラチナベースの補助化学療法を行うことにより術後生存が有意に延長したのに対し、陽性の症例は生存の延長を認めなかった³¹⁾。ERCC1 の発現の有無により治療の個別化が可能となることが示唆された。また、本邦で行なわれた術後病期 I 期肺腺癌を対象とした経口フッ化ピリミジン製剤：テガフル・ウラシル配合剤 (UFT) による術後補助療法群と手術単独群の比較試験では、I 期全体で補助療法群の生存が有意に優れており、特に、IB 期症例で5年生存率で11.4%の上乗せ効果があった³²⁾。我々のグループは同様の患者群に対し、プロテオミクス解析の手法により肺癌術後の補助化学療法が特に有用な症例を選別することを試みた。Vimentin と Myosin の発現が陰性の症例は切除予後が良好であり、手術単独治療で十分であるが、これらのタンパクがともに陽性の症例は、予後不良の傾向があるものの、補助化学療法による上乗せ効果があることが示唆された (図7)³³⁾。トランスレーショナルリサーチに基づく個別化医療は薬剤選択とともに副作用の推定の点でも臨床応用が期待される。

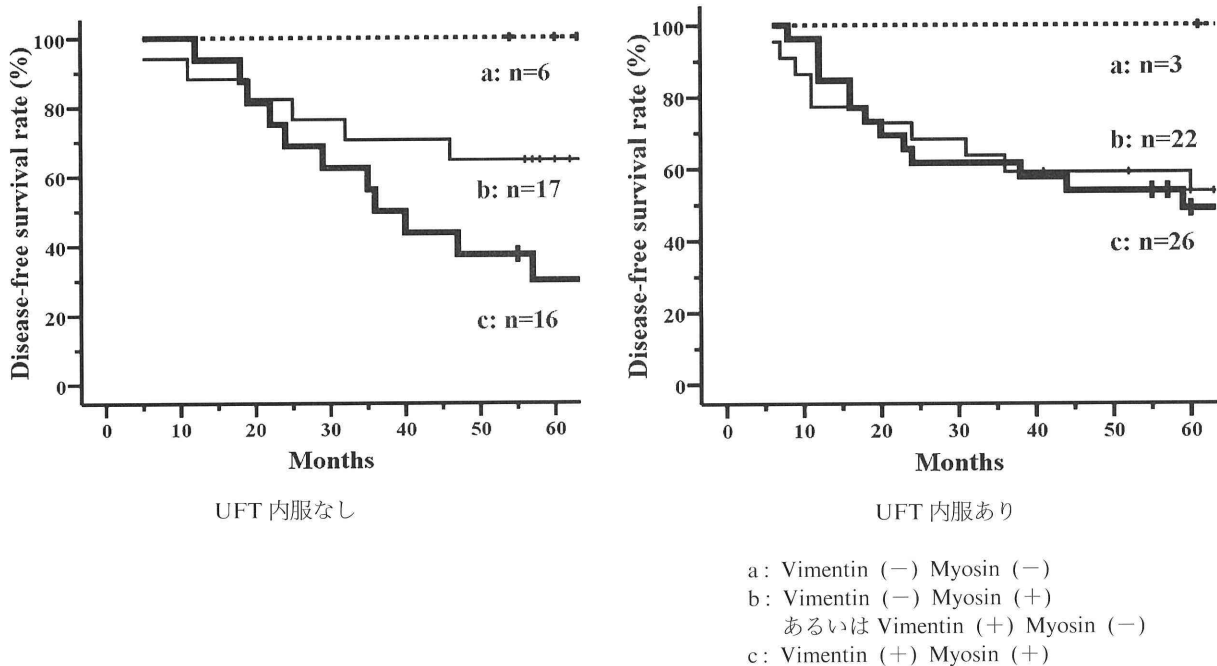


図7 Vimentin, Myosin と予後、術後補助療法の効果の関係
Vimentin と Myosin の発現が陰性の症例は切除予後が良好であり、手術単独治療で十分である。一方、これらのタンパクがともに陽性の症例 (c) は予後不良の傾向があるが、UFT 内服なし (左) より UFT 内服あり (右) の方が予後良好である。このような場合は、術後補助療法の上乗せ効果があると考えられる。

7) ま と め

肺癌は本邦における癌死の第1位であり、肺癌死亡を抑制するには、早期診断と適切な治療によらねばならない。すなわち、癌の質的解析を行うことにより、早期発見に有用なバイオマーカーの発見が望まれる。また、低侵襲でより早期の病変の発見・診断が可能な新しい診断システムを開発することも必要である。治療面では、病変の早期発見に呼応して、低侵襲治療の開発を進めるとともに、分子生物学的知見を還元することにより、個別化の方向へ進化するであろう。かような次世代の肺癌医療を実現させるためには基礎と臨床の連携、医学と工学の融合が不可欠である。高い総合力を有する academic surgeon を育成していくことが教室の課題と考えている。

文 献

- 1) Lam S, Kennedy T, Unger M, et al. : Localization of bronchial intraepithelial neoplastic lesions by fluorescence bronchoscopy. *Chest* **113** : 696-702, 1998
- 2) Ikeda N, Honda H, Hayashi A, et al. : Early detection of bronchial lesions using newly developed videoendoscopy-based autofluorescence bronchoscopy. *Lung Cancer* **52** : 21-27, 2006
- 3) Sobue T, Moriyama N, Kaneko M, et al. : Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: anti-lung cancer association project. *J Clin Oncol* **20** : 911-920, 2002
- 4) 平成 17 年度がん研究助成金「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班 (主任研究者 祖父江友孝) <http://canscreen.ncc.go.jp/index.html>
- 5) The International Early Lung cancer Action Program Investigators Survival of Patients with Stage I Lung Cancer Detected on CT Screening. *NEJM* **355** : 1763-1771, 2006
- 6) Sone S, Takashima S, Li F, et al. : Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* **351** : 1242-1245, 1998
- 7) Henschke C, McCauley D, Yakelevitz D, et al. : Early Lung Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* **354** : 99-105, 1999
- 8) 池田徳彦 : 末梢小型肺癌に対する治療戦略. *外科治療* **95** : 299-300, 2006
- 9) 下方 薫, 蘇原泰則 : 1999 年肺癌外科切除例の全国集計に関する報告. *肺癌* **47** : 299-311, 2007
- 10) Ginsberg RJ, Rubinstein LV : Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* **60** : 615-622, 1995
- 11) Asamura H, Nakayama H, Kondo H, et al. : Lymph node involvement, recurrence, and prognosis in resected small, peripheral, non-small-cell lung carcinomas: are these carcinomas candidates for video-assisted lobectomy? *J Thorac Cardiovasc Surg* **111** : 1125-1134, 1996
- 12) Konaka C, Ikeda N, Hiyoshi T, et al. : Peripheral non-small cell lung cancers 2.0 cm or less in diameter: proposed criteria for limited pulmonary resection based upon clinicopathological presentation. *Lung Cancer* **21** : 185-191, 1998
- 13) Yamato Y, Tsuchida M, Watanabe T, et al. : Early results of a prospective study of limited resection for bronchioloalveolar adenocarcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* **71** : 971-974, 2001
- 14) Tsubota N, Ayabe K, Doi O, et al. : Ongoing prospective study of segmentectomy for small lung tumors. *Ann Thorac Surg* **66** : 1787-1790, 1998
- 15) Ikeda N, Maeda J, Yashima K, Tsuboi M, Kato H, Akada S, Okada S : A clinicopathological study of resected adenocarcinoma 2 cm or less in diameter. *Annals of Thoracic Surgery* **78** : 1011-1016, 2004
- 16) Nishio R, Akata S, Saito K, Ikeda N, et al. : The ratio of the maximum high attenuation area dimension to the maximum tumor dimension may be an index of the presence of lymph node metastasis in lung adenocarcinomas 3 cm or smaller on high-resolution computed tomography. *Journal of Thoracic Oncology* **2** : 29-33, 2007
- 17) Suzuki K, Yokose T, Yoshida J, et al. : Prognostic Significance of Size of Central Fibrosis in Peripheral Adenocarcinoma of the Lung. *Ann Thorac Surg* **69** : 893-897, 2000
- 18) 日本肺癌学会 : 肺癌取扱い規約. 74-75, 金原出版 1999
- 19) 池田徳彦, 林 和, 岩崎賢太郎 : 中心型早期肺癌の内視鏡治療. *日本胸部臨床* **65** : 137-142, 2006
- 20) 池田徳彦, 林 和, 岩崎賢太郎 : 中心型早期肺癌の内視鏡所見. *呼吸* **25** : 691-695, 2006
- 21) Ikeda N, Honda H, Katsumi T, et al. : Early detection of bronchial lesions using lung imaging fluorescence endoscope. *Diagnostic and Therapeutic Endoscopy* **5** : 85-90, 1999
- 22) Ikeda N, Hiyoshi T, Kakihana M, Honda H, Kato Y, Okunaka T, Furukawa K, Tsuchida T, Kato H, Ebihara Y : Histopathological evaluation of fluorescence bronchoscopy using resected lungs in cases of lung cancer. *Lung Cancer* **41** : 303-309, 2003
- 23) Ikeda N, Hayashi A, Iwasaki K, et al. : Comprehensive diagnostic bronchoscopy of central type early stage lung cancer. *Lung Cancer* **56** : 295-302, 2007
- 24) Tsuboi M, Hayashi A, Ikeda N, et al. : Optical coherence tomography in the diagnosis of bronchial lesions. *Lung Cancer* **49** : 387-394, 2005
- 25) Furuse K, Fukuoka, M, Kato H, et al. : A prospective Phase II study on photodynamic therapy with

- Photofrin II for centrally located early stage lung cancer. *J Clin Oncol* **11**: 1852-1857, 1993
- 26) Kato H, Furukawa K, Sato M, Okunaka T, Kusunoki Y, Kawahara M, et al.: Phase II clinical study of photodynamic therapy using mono-L-aspartyl chlorine e6 and diode laser for early superficial squamous cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer* **42**: 103-111, 2003
- 27) Kato H, Usuda J, Okunaka T, et al.: Basic and Clinical Research on Photodynamic Therapy at Tokyo Medical University Hospital. *Lasers in Surgery and Medicine* **38**: 371-375, 2006
- 28) Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al.: Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* **350**: 2129-2139, 2004
- 29) Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al.: EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* **304**: 1497-1500, 2004
- 30) The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group: Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* **350**: 351-360, 2004
- 31) Olausson K, Dunant A, Fouret R, et al.: DNA Repair by ERCC1 in Non-Small-Cell Lung Cancer and Cisplatin-Based Adjuvant Chemotherapy. *New England Journal of Medicine* **355**: 983-991, 2006
- 32) Kato H, Ichinose Y, Ohta M, et al.: A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* **350**: 1713-1721, 2004
- 33) Maeda J, Hirano T, Ogiwara A, et al.: Proteomic analysis of stage I primary lung adenocarcinoma aimed at individualization of postoperative therapy. *British Journal of Cancer* **98**: 596-603, 2008